

— [日赤東部ブロック研修会 講演] —

白血病と悪性リンパ腫の化学療法 (分子標的治療を含め)

平成16年9月5日

小川赤十字病院

第4内科部長 富永 一則

【造血(血液細胞の派生・分化・誘導)について】

血液は骨髓中の幹細胞が、白血球、赤血球、血小板に分かれ(分化・誘導)末梢血に流れていく。

赤血球系は骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)から骨髓系幹細胞(CFU;colony forming unit)その後赤血球系前駆細胞、前赤芽球、網赤血球から赤血球になる。赤血球の造血にはErythropoietinが働く。

好中球は骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)から骨髓系幹細胞(CFU)、顆粒球-マクロファージ前駆細胞(GM-CFU)その後骨髓芽球、好中球、杆状核好中球、分葉核好中球に分化する。

単球・マクロファージ系については骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)から骨髓系幹細胞(CFU)、顆粒球-マクロファージ前駆細胞(GM-CFU)から単芽球、単球、マクロファージに分化する。

リンパ球系(T cell)は、骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)からリンパ系幹細胞、T cell前駆細胞、pre T cell、胸腺細胞からT cellに分化する。B cellは骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)から、B cell前駆細胞、pre B cell、B cellその後形質細胞に分化する。

好酸球系は、骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)から骨髓系幹細胞(CFU)、好酸球系前駆細胞:(CFU-Eo)、骨髓芽球から好酸球に分化する。

好塩基球系は骨髓リンパ系幹細胞(多能性造血幹細胞)から骨髓系幹細胞(CFU)好塩基球系前駆細胞(CFU-Ba)から骨髓芽球、好塩基球から肥満細胞に分化する。

血小板系は、骨髓リンパ系幹細胞(多能性造

血幹細胞)から骨髓系幹細胞(CFU)、巨核球系前駆細胞(CFU-Meg)、巨核芽球、前巨核球から血小板に分化する。

【白血病に罹患した著名人】

夏目雅子：昭和32年12月17日生。昭和51年女優デビュー。昭和58年、59年日本アカデミー賞優秀主演女優賞受賞。昭和60年9月11日急性白血病で死去。享年27歳。

アンディー・フグ：昭和39年9月7日生。10歳で空手を始める。平成8年K-1グランプリで優勝。通算47戦37勝。平成12年8月24日急性前骨髓球性白血病で死去。享年35歳。

渡辺謙：昭和34年10月21日生。昭和57年俳優としてテレビデビュー。昭和62年NHK大河ドラマ「独眼流正宗」に主演し、人気を確立。平成元年NHK大河ドラマ「天と地と」のカナダロケ中に急性骨髓性白血病を発症。化学療法により寛解し、平成9年に本格的に俳優に復帰。昨年ラスト・サムライで大ブレイク。現在44歳。

吉井怜：昭和57年3月18日生。15歳でアイドルとして芸能界入り。平成12年「桃の天然水」のCMで人気を博す。同年7月急性骨髓性白血病を発症。化学療法にて寛解に到達し、平成13年7月に母親から同種骨髓移植を受け、成功。平成14年7月芸能活動を再開。現在22歳。

元関脇蔵間：昭和27年12月16日生。昭和43年9月初土俵。通算62場所で取闘賞1回、技能賞2回受賞。現役中に慢性骨髓性白血病を発症。平成元年秋場所を最後に引退。平成7年1月26日慢性骨髓性白血病の急性転化で死去。享年42歳。

市川團十郎：昭和21年8月6日生まれ。九代目市川海老蔵(十一代目 市川團十郎)の長男とし

て生まれる。昭和60年4月～6月歌舞伎座の3ヶ月にわたる襲名披露公演にて、十二代目市川團十郎を襲名。平成16年5月、歌舞伎座「十一代目市川海老蔵襲名披露五月大歌舞伎」に出演中に体調不良を訴え、東京都内の病院に検査入院。急性前骨髄性白血病と診断される。現在58歳。

【白血病とはどんな病気】

白血病は造血系細胞が骨髄の中で腫瘍化するわち白血化した疾患で、血球生成組織が不可逆的系統的に増殖する疾患である。①腫瘍化は造血幹細胞(芽球)レベルで起こり、分化・成熟のある一定段階で、分化が停止し、それより上流の細胞と分化した細胞で骨髄を構成し中間細胞が欠如し白血病裂孔を形成する。これが、急性白血病である。②生態の調節を逸脱し自立性増殖を示すものの、分化・成熟を保持している。これが、慢性白血病および骨髄異形性症候群(MDS)である。

白血病の分類は①急性白血病は急性骨髄製白血病(AML)急性リンパ性白血病(ALL)。②慢性白血病は慢性骨髄性白血病(CML)と慢性リンパ性白血病(CLL)③その他の白血病で代表的なのが成人T細胞白血病(ATLL)である。

【白血病の疫学】

本邦の白血病死亡率は10万人あたり5人と欧米の約半分である。急性白血病は、本邦においては人口の高齢化に伴って増加傾向にある。(若年者の白血病は、増えてはいない。)

発生比率は急性白血病：慢性白血病＝4：1。成人急性白血病では、骨髄性：リンパ性＝80%：20%小児ではこの比率が逆転する。

【白血病の発生要因】

①白血病の原因はほとんどの場合、不明であるが、成人T細胞白血病/リンパ腫はHTLV-Iウイルスが原因である。バーキット型リンパ性白血病はEBウイルスが関与していると言われている。②ダウン症候群に急性白血病の合併がしばしばみられる。原子爆弾被曝者の研究から放射線被曝が慢性骨髄性白血病を高率に発症させる。③治療としての抗癌剤投与が、2次性白血

病の発症に深く関与している。特にアルキル化剤とエトポシドが強い発癌性がある。このほか、近年、電磁波がリンパ性白血病の発症に関与しているとの報告があるが、確定していない。

【造血器腫瘍と固形腫瘍の違い】

①発症時に腫瘍細胞数が多い。②転移という考え方がない。③抗癌剤のみでも治癒が期待できる。

【白血病の腫瘍細胞はどのくらい】

ヒトの体は約 5×10^{13} 個の細胞で構成されている。 10^{10} 個の細胞は約10gの重量に相当する。白血病の発症時に 1×10^{12} 個(約1kg)程度の細胞が存在していると考えられている。

【正常白血球と白血病細胞の増殖速度の比較】

正常白血球の分裂時間(1個の細胞が2個になる時間)は通常24時間であるが、白血病細胞においては3ないし4日である。固形癌は更にゆっくり進行する。

腫瘍細胞の検出限界は光学顕微鏡では 10^{10} 以上、PCR法でも 10^6 以上の腫瘍細胞で検出される。つまり 10^6 以下では腫瘍細胞の検出は不可能である。

【急性白血病の分類(FAB分類)と特徴】

骨髄中の芽球(白血病細胞)30%以上が原則である。

急性骨髄性白血病はM0、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7に、急性リンパ性白血病はL1、L2、L3に分類される。本邦におけるAML患者の頻度は約M1 20%、M2 35%、M3 20%、M4 20%、M5 5%、M6 5%、M7 1%である。

長崎大原研内科におけるALL患者のFAB分類別頻度はL1 27%、L2 72%、L3 1%であった。

AML M0(未分化型急性骨髄性白血病)の特徴は光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陰性、電子顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性。CD13あるいはCD33陽性、リンパ系マーカー(CD10、19、5)陰性で、完全寛解率は低く(20%前後)、予後不良である。

AML M1(微分化型急性骨髄性白血病)の特徴

は光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性、完全寛解率は60%程度で、平均的予後である。AML M2(分化型急性骨髄性白血病)の特徴は、光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性。本邦では、最も発生頻度が高く、完全寛解率は60~70%と比較的予後良好である。その内約30%にt(8;21)(q22;q22)を認め、このタイプは完全寛解率が更に高いが、髄外浸潤や腫瘤形成(緑色腫)がみられる。

AML M3(急性前骨髄球性白血病: APL)の特徴は、光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性90%以上にt(15;17)(q22;q21)を認める。顆粒に乏しいvariant formという亜型がある。DICがほぼ必発で、レチノイン酸(ATRA)による分化誘導療法が有効で、完全寛解率は80%以上で、最も予後良好である。レチノイン酸受容体 α の遺伝子再構成(サザンブロット法)を検出する。

AML M4(急性骨髄単球性白血病)の特徴は、光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性、特異的エステラーゼと非特異的エステラーゼともに陽性、血清リゾチーム活性が上昇する。20~30%に好酸球が増加するM4Eoという亜型があり、inv(16)あるいはt(16;16)を認め、比較的予後良好で完全寛解率は60~70%で、平均的予後である。

AML M5(急性単球性白血病)の特徴は、光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性、非特異的エステラーゼのみ陽性、血清リゾチーム活性上昇する。80%を単芽球が占めるM5a(分化型)と単芽球が80%未満であるM5b(未分化型)がある。単球系マーカー(CD11c、CD14、CD15)陽性である。予後については異論があるが、良好ではない。

AML M6(赤白血病)の特徴は、光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陽性、PAS染色強陽性、赤芽球系マーカー(GPA)陽性、赤芽球系細胞が全骨髄有核細胞の50%以上を占め、骨髄芽球が非赤芽球の30%以上で骨髄異形成症候群(MDS)との鑑別が難しい例やMDSから移行例が多く予後不良である。

AML M7(急性巨核芽球性白血病)の特徴は、光学顕微鏡でミエロペルオキシダーゼ陰性、電

子顕微鏡で血小板ペルオキシダーゼ陽性、巨核球系マーカー(CD41: GPIIb/IIIa)陽性、60~80%の症例に骨髄の線維化がみられ、予後不良である。

ALL L1の特徴は、小児に多く(小児ALLの約90%がL1)細胞は小型で大きさが均一細胞質は少なく、核小体は認めない。小児の予後は良好である。

ALL L2の特徴は、成人に多く、細胞は大型で大小不同で核は不規則で核小体を1個以上明瞭に認め、細胞質はL1より広い。

ALL L3の特徴は、成人に多くBurkitt型と言われ、細胞は大型で細胞質は比較的広く、好塩基性細胞質に空胞を多く認め、核は規則的で核小体を著明に認める。t(8;14)やc-myc遺伝子再構成あるいは遺伝子増幅を認める。

成人T細胞性白血病(Adult T Cell Leukemia: ATL)の特徴は、核が脳梁様に切れ込み、九州に多く、高Ca血症を合併し予後不良である。

【急性白血病の治療】

急性白血病の治療理念はtotal cell killで、正常細胞を多少犠牲にしても大量の抗癌剤で腫瘍細胞を全滅せしめる。化学療法による死滅細胞数は-3 logで、再増殖細胞数は+1 logで、化学療法1コース毎の減少細胞数(理想)は-2 logである。

代謝拮抗剤はS期、抗癌化学物質はS期とG2期、アルカロイドはM期、アルキル化剤は広範囲に効果を示しそれらの組み合わせにより効果を増強させる。

【抗白血病薬開発の歴史】

1946 nitrogen mustard, 1949 methotrexate, 1953 busulfan, 6-MP, 1955 prednisolone, 1957 vinblastine, 1958 cyclophosphamide, 1961 vincristine, 1966 cytarabine (Ara-C), 1967 daunorubicin L-asparaginase hydroxyurea, 1971 doxorubicin, 1978 behenoyl Ara-C (BHAC), 1979 etoposide, 1980 acrarubicin, 1981 mitoxantron, nimustine (MCNU), 1983 interferon-alpha, 1986 idarubicin, 1988 all-trans retinoic acid(ATRA), 1998 imatinib (STI571)が開発された。

1950年代後半から1960年代のプレドニゾン、ピンカアルカロイドの開発がALLの、シタラビン、ダウノルピシンの開発がAMLの治療をもたらすようになった。

AMLの治療は寛解導入療法、地固め療法、維持・強化療法を行っている。

【寛解導入療法(JALSG)】

BHAC-DMP JALSG AML 87 study

BHAC 200mg/m² day 1-10
DNR 40mg/m² day 1,2,3
6-MP 70mg/m² day 1-10
PSL 40mg/m² day 1-4

IDA-Ara-C JALSG AML95, 97 study

IDA 12mg/m² day 1,2,3
Ara-C 100mg/m² day 1-7

AML JALSG201

A群 DNR-Ara-C
DNR 50mg/m² day 1-5
Ara-C 100mg/m² day 1-7

B群 IDA-Ara-C

IDA 12mg/m² day 1,2,3
Ara-C 100mg/m² day 1-7

【地固め療法 AML JALSG 95study】

第1コース MA

MIT 7mg/m² day 1-3
Ara-C 200mg/m² day 1-5

第2コース BHAC-DEM

BHAC 200mg/m² day 1-7
DNR 50mg/m² day 1-3
ETP 100mg/m² day 1-5
6MP 70mg/m² day 1-7

第3コース BHAC-ACR

BHAC 200mg/m² day 1-7
ACR 14mg/m² day 1-7

【地固め療法 JALSG AML 201study】

C群

第1～3コース Ara-C 大量 2000mg/m²

12時間間隔 day 1-5

D群

第1コース MA

MIT 7mg/m² day 1-3
Ara-C 200mg/m² day 1-5

第2コース DA

Ara-C 200mg/m² day 1-7
DNR 50mg/m² day 1-3

第3コース AA

Ara-C 200mg/m² day 1-5
ACR 14mg/m² day 1-5

第4コース A-Triple V

Ara-C, ETP, VCR, VDS

【維持・強化療法 JALSG AML 95】

第1コース BHAC-DM

第2コース BHAC-M

第3コース BHAC-EV

第4コース BHAC-AM

第5コース BHAC-DM

第6コース BHAC-EV

AML 201では維持療法を施行しない。

【AML M3(APL)の治療(JALSG APL204)】

寛解導入療法

A群 白血球<3000/ μ lかつAPL<1000/ μ l

ATRA (all-transレチノイン酸)を連日服用。

B群 3000/ μ l \leq 白血球 \leq 10000/ μ lまたは
APL \geq 1000/ μ l

ATRA-IDA-AraC

C群 白血球 \geq 10000/ μ l

ATRA-IDA-AraC(IDA, AraCの投与日数延長)

地固め療法はMIT AraC, DNR AraC, AraC
ACRを行う。

維持療法はATRA群、Am80(開発中の新薬)群
に分かれる。

成人AML(JALSG AML89)の完全寛解例の
長期生存(5年)は<50歳47%、>50歳27%
である。AML(JALSG AML95成人)の長期
生存は約30%である。

FAB分類による予後

M3の完全寛解率は70～90%、4年無病生存率は40～60%で、M3以外は完全寛解率60～80%、4年無病生存率は25～50%である。

高齢者急性骨髄性白血病の予後は65歳以下で、完全寛解率60～80%、4年無病生存率25～50%である。65歳～69歳は完全寛解率50～80%、4年無病生存率10～20%である。

70歳以上では、完全寛解率40～70%、4年無病生存率は10%以下である。

ALLの治療 寛解導入法JALSG-97

CY 1200mg/m² day 1

DNR 45mg/m² day 1,2,3

VCR 1.3mg/m² day 1,8,15,22

ASP 3000mg/m² day 9,11,13,16,18,22

PSL 60mg/m² day 1～15

なおJALSG-202では、pH陽性ALLはイマチニブ併用する。

【慢性白血病の分類】

慢性骨髄性白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia : CML)

慢性リンパ性白血病 (Chronic Lymphocytic Leukemia : CLL)

なお慢性骨髄単球性白血病 (Chronic Myelomonocytic Leukemia : CMML) は白血病という名前がついているが、骨髄異形成症候群に分類する。

慢性期CML患者末梢血塗抹標本は著明に白血球が増加 (好塩基球や好酸球の増加を伴う) し、あらゆる成熟度の顆粒球が存在する。骨髄像は、脂肪細胞の著明な減少や骨髄系細胞が増加 (M/E比の上昇) する。CMLの臨床経過は慢性期 (5～6年) 移行期 (6～9ヶ月) 急性転化期 (3～6ヶ月) である。染色体異常は9、22番の転座 (Ph : フィラデルフィア染色体) である。Ph染色体を生じる遺伝子転座は9番染色体のABL遺伝子と22番のBCR遺伝子が融合しBCR-ABLとなりCMLを発症する。治療はイマチニブ (グリベック) が著明な効果を示し、その作用機序はBCR-ABLチロシンキナーゼに作用し、BCR-ABL遺伝子が合成が阻害される。

初診慢性期CMLの治療成績 (IRIS)
18ヶ月の治療成績

	イマチニブ	IFN+AraC	
血液学的完全寛解率	96.80%	69.00%	p<0.001
細胞学的効果			
完全細胞遺伝学的効果(ph=0%)	76.20%	14.50%	p<0.001
大細胞遺伝学的効果(ph≤35%)	87.10%	34.10%	p<0.001
移行期、急性期への進展	3.30%	8.50%	p<0.001
全生存率	97.20%	95.10%	p=0.16
治療不耐容性	2.90%	30.60%	

本邦における急性白血病の予後 (長期生存) は急性骨髄性白血病が30～40%で、急性リンパ性白血病は20～30%である。慢性骨髄性白血病は、近年イマチニブが開発され治療法が大きく変化し、長期生存が期待されている。慢性リンパ性白血病は、治癒せしめられる治療法が確立していないが、臨床病期がI～II期であれば10年程度の長期生存は得られる。

【悪性リンパ腫】

【悪性リンパ腫に罹患した著名人】

青島幸男：昭和7年7月17日生。東京都日本橋区堀留町出身。放送作家、作詞家。「ハナ肇とクレージーキャッツ」の「スーダラ節」「ハイ、それまでよ」などを作詞。昭和43年参議院議員となり、二院クラブに所属。平成3年悪性リンパ腫と診断され治療。平成7年から平成11年4月まで東京都知事。

石ノ森章太郎：漫画家。昭和13年宮城県に生まれる。高校2年生のときに「二級天使」で漫画家デビュー。以後、手塚治虫に師事し、「サイボーグ009」「仮面ライダー」などのヒット作を生んだ。平成10年1月28日悪性リンパ腫のため死去。享年60歳。

悪性リンパ腫とは主にリンパ節を構成するリンパ球の腫瘍性増殖性疾患で、発生部位はリンパ節である。それに対し、血液中のリンパ球の腫瘍性増殖がリンパ性白血病である。悪性リンパ腫は、ホジキンリンパ腫 (ホジキン病) とNHL (非ホジキンリンパ腫) に分類される。

ホジキンリンパ腫(ホジキン病)とは、Reed-Sternberg巨細胞やHodgkin細胞の出現を特徴とする悪性リンパ腫で本邦では悪性リンパ腫の10%以下であるが欧米では30~50%を占める。ホジキン病の臨床的特徴は①若年者に多く発生。②頸部リンパ節腫大が多い。③随伴症状として発熱、盗汗、体重減少、皮膚掻痒感などを伴う。

非ホジキンリンパ腫(NHL)とはリンパ球が腫瘍化した病態でホジキンリンパ腫に属さないもので、T細胞、B細胞に分かれ、節性リンパ腫、節外性リンパ腫に区分される。病態は、①indolentリンパ腫、②aggressiveリンパ腫、③highly aggressiveリンパ腫に区分される。悪性リンパ腫の発生は人種差があり、白人>黒人>東洋人の順に多い。悪性リンパ腫は本邦においては人口の高齢化に伴って増加傾向にある。本邦の悪性リンパ腫は非ホジキンリンパ腫が90%で、そのうち最も多い組織型は、びまん性大細胞型である。

悪性リンパ腫の原因はほとんど不明であるが、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)はHTLV-Iウイルスにより、バーキットリンパ腫はEBウイルスにより発生する。また、後天性免疫不全症候群(AIDS)に悪性リンパ腫が合併することはよく知られている。このほか、臓器移植等で免疫抑制療法を受けている患者、慢性C型肝炎患者にも高率に悪性リンパ腫の発症がみられる。

【悪性リンパ腫の分類について】

ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫では化学療法のレジメンが異なる。また、胃に限局するMALTはピロリ菌の除菌のみで軽快することがある。濾胞性リンパ腫ではリツキシマムが有効である。一般に濾胞性リンパ腫は進行が緩徐であるが、びまん性リンパ腫は進行が速い。ホジキンリンパ腫の病理標本の特徴はホジキン細胞(一核)、リード・シュテルンベルグ細胞(二核で大型の明瞭な核小体を持ち、核は鏡あわせの鏡像配列をしている)でリンパ球優位型、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球減少方に分類される。

非ホジキンリンパ腫の病理標本の特徴は濾胞

性(大細胞型、中細胞型、混合細胞型)及び、びまん性(大細胞型、中細胞型、小細胞型、混合細胞型、特殊型)に分類される。

胸膜関連リンパ腫(PAL)の発生は肺結核に対する人工気胸術や胸膜炎から膿胸を発症、次第に慢性(潜在性)膿胸に至り、胸膜関連リンパ腫発生に至る。進行にはEBVの感染や再活性化が関与している可能性も示唆されている。

【リンパ腫細胞の分化と表面マーカー】

造血幹細胞の表面マーカーはCD34

Tリンパ球の表面マーカーはCD1, CD3, CD4, CD5, CD8

Bリンパ球の表面マーカーはCD10, CD19, CD20, CD21, CD8

NK細胞の表面マーカーはCD56である。

【悪性リンパ腫の病期決定のために必要な検査項目】

- 1) 患者背景：自他覚所見、身体所見
- 2) 末梢血液所見：白血球数、白血球分画、赤血球数、血色素量、血小板数
- 3) 血液生化学的検査：T-bil、GOT、GPT、ALP、LDH、BUN、CRN、TP、UA
- 4) 尿検査：糖、蛋白、潜血反応、ウロビリノーゲン、沈渣
- 5) 骨髓穿刺、骨髓生検：細胞数、G/E、異常細胞率。必要に応じて表面抗原解析および染色体検査(特に濾胞性リンパ腫)
- 6) 胸部単純X線検査
- 7) 頸部、胸・腹部、骨盤部CT、頸部、腹部超音波
- 8) 胃内視鏡検査
- 9) ガリウムシンチ
- 10) 免疫血清検査：CRP、IgG、IgA、IgM、可溶性IL-2受容体(sIL-2R)
- 11) HBs抗原、HCV抗体、HTLV-I抗体、(HIV抗体)
- 12) 心電図、左心駆出率(心シンチ、心エコーのいずれか)
- 13) 血液ガス、肺機能(DLCO)などである。

【悪性リンパ腫の治療】

経過観察、化学療法、放射線療法、分子標的治療（モノクローナル抗体療法）、造血幹細胞移植療法がある。

放射線療法の利点は限局性病変に対して照射し、根治性を高める。化学療法抵抗性病変に対して照射し、症状を緩和する。欠点はあくまで局所療法なので、治療中に他の部位の病変が増悪する可能性があり、1箇所あたりの照射線量に限界がある。

化学療法はいくつかの薬剤を組み合わせた多剤併用療法が基本である。

代表的薬剤

抗癌抗生物質：アドリアシン、ノバントロン、
ビンルビン、ブレオ

アルキル化剤：エンドキサン

代謝拮抗剤：キロサイド、ロイケリン、メソトレキセート、
ロイナーゼ、ダカルバジン、ナツラン

アルカロイド：オンコピン、フィルデシン、
ビンブラスチン

ステロイド：プレドニン、デカドロン

トポII阻害薬：ラステット

ホジキンリンパ腫の標準的化学療法は(COPP-) ABVD療法である。

COPP：エンドキサン、オンコピン、ナツラン、
プレドニン

ABVD：アドリアシン、ブレオ、ビンブラスチン、ダカルバジン

非ホジキンリンパ腫の標準的化学療法はCHOP療法である。

CY	750mg/m ²	day 1
DXR	50mg/m ²	day 1
VCR	1.4mg/m ²	day 1
PSL	100mg/m ²	day 1~5

抗体療法とはリンパ腫細胞表面に発現しているタンパク抗原を標的とする抗体を用いた治療法である。リツキシマブはCD20を標的としたヒト/マウスキメラ抗体スライド173 リツキマキシブ、キメラ型 抗CD20 モノクローナル抗体で可変領域はマウス由来の抗CD20モノク

ロナル抗体とヒトIgG1 and κ 固定領域を結合させたもので作用機序は補体を介する細胞融解とADCCであるといわれているが、アポトーシスの関与なども示唆されている。リツキシマブを併用したCHOP療法（R-CHOP療法）が現在主流になりつつある。Aggressive HNLに対するCHOP療法とR-CHOP療法の比較は高齢者NHL DL B cellでの奏効率はR-CHOP療法76%、CHOP療法63%と有意差を認めた。胃MALTリンパ腫はH.ピロリ除菌療法での寛解例が報告されている。

悪性リンパ腫の予後因子は、組織型、初診時の臨床病期、B症状の有無、PS、年齢、節外病変の有無などである。概ね臨床病期Ⅰ期の90%以上は治癒が期待される。臨床病期Ⅱ期も半数以上は治癒が期待される。臨床病期Ⅲ期以上は治癒を得ることが困難であることが多い。また一般に節外病変を有するリンパ腫は予後不良である。

悪性リンパ腫の臨床病期は予後因子としての初診時の臨床病期は重要であり、治療前の十分な評価が求められる。

治療前に必須の検査は胸腹部CT、ガリウムシンチ、骨髄穿刺または生検であり、治療前に行っておくことが望ましい検査は頭部CT、腰椎穿刺である。

全身状態 PS：Performance Statusとは、

0：何ら制限を受けることなく、発病前と同様に社会活動を行なえる。

1：肉体労働は制限を受けるが、歩行・軽労働や座業はできる。例えば軽い家事や事務労働など。

2：歩行や身の回りのことはできるが、労働はできない。日中の50%以上は起居している。

3：身の回りのある程度のことはできるが、日中の50%以上は就床している。

4：身の回りのことはなにもできず終日就床している。

病期分類 (staging) とは、

Stage I : 1つのリンパ節領域または1つの非リンパ性臓器の浸潤

Stage II : 横隔膜一側、2つ以上のリンパ節領域または1つ以上のリンパ節領域と非リンパ性臓器の浸潤

Stage III : 横隔膜のリンパ節領域に浸潤かつ非リンパ性の限局性浸潤and/or脾の浸潤

Stage IV : 非リンパ性臓器のびまん性・散布性浸潤 (肝、骨髄)

A症状 : 全身症状(-)、B症状 : 発熱、盗汗、体重減少

International Prognostic Index (IPI)

IPI における予後因子は、

①年齢 : 61歳以上 ②血清LDH : >正常上限
③PS : 2~4 ④臨床病期 : III、IV ⑤節外病変数 :
≥ 2 でこれら予後因子の数で予後が決まる。

0または1 : low risk

2 : low-intermediate risk

3 : high-intermediate risk

4または5 : high-risk

60歳以下のIPIにおける予後因子は、①血清LDH : >正常上限 ②PS : 2~4 ③臨床病期 : III、IVでこれら予後因子の数で予後が決まる。

0 : low risk

1 : low intermediate risk

2 : high intermediate risk

3 : high risk

に区分され寛解率、生存率ともに有意な差である。

【症例の提示】

① 64歳の男性でPh1陽性、minor-bcr/abl陽性AMLに対してイマチニブ投与して完全寛解に到達した。

② 48歳の女性。平成10年2月ALL(L2)を発症。JALSG ALL97による寛解導入療法を受け1回で完全寛解を得た。以後地固め・維持療法により完全寛解を維持していたが、子宮にNHL発症しR-CHOP療法を行い完全寛解に至った。

謝辞 : 今回の講演は検査室の皆さん、伊東先生、鈴木先生、埼玉医大血液内科の脇本先生の協力を得ました。